

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 195 45 180 A 1

⑯ Int. Cl.:

A 61 K 31/165

⑯ Aktenzeichen: 195 45 180.5

⑯ Anmeldetag: 4. 12. 95

⑯ Offenlegungstag: 5. 6. 97

DE 195 45 180 A 1

⑯ Anmelder:

Liedtke, Rainer K., Dr., 82031 Grünwald, DE

⑯ Erfinder:

gleich Anmelder

⑯ Methode und Zusammensetzung einer topischen Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthritis und Arthrose

⑯ Zur topischen Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthritis und Arthrose werden geeignete, topische Trägersysteme mit einer therapeutischen Dosis an Lokalanästhetika eingesetzt.

Die topische Therapie mit einem Trägersystem mit Lokalanästhetika stellt eine neue nichtinvasive, nebenwirkungsarme und effektive Behandlungsmöglichkeit für die Schmerzsymptomatik von Rheuma, Arthritis und Arthrose dar.

DE 195 45 180 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Methode und Zusammensetzung einer topischen Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthritis und Arthrose.

Es ist bekannt, daß der Sammelbegriff Rheuma, zusammenfassend für eine Erkrankung des mesenchymalen Systems steht und die Aspekte eines entzündlichen Rheumatismus, z. B. primär chronische Polyarthritis, eines degenerativen Rheumatismus, z. B. Arthrosis deformans, oder eines extraartikulären Rheumatismus, z. B. Muskelrheumatismus, darstellt, und eine vielfältige klinische Symptomatik beinhaltet. Arthritis beinhaltet auch durch nichtrheumatische Ursachen bedingte Gelenkentzündungen und Arthrosen sind degenerative Gelenksveränderungen, die u. a. durch Abnutzungsschäden hervorgerufen sein können, bei denen aber eine Entzündung nicht im Vordergrund steht. Arthritiden und Arthrosen können dabei auch im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung ausgelöst werden.

Während die Schmerzsymptomatik bei Rheuma und Arthritis überwiegend auf entzündlichen Prozessen, teils unbekannter Genese, beruht, entspringt sie bei den Arthrosen überwiegend den aufgetretenen degenerativen Prozessen. Allen gemeinsam ist, daß sie auch verschiedene sekundär neurologische und muskuläre Symptome haben. In diese Vorgänge können u. a. Infektionen, immunologische Prozesse, Traumata, physikalische Umweltfaktoren, unfunktionelle aktive oder passive Fixierungen der Körperhaltung, mangelnde oder falsche Bewegungen, belastungsabhängige funktionelle oder organische Störungen, degenerative Alterserscheinungen sowie auch psychosomatische Stressfaktoren involviert sein.

Die Krankheitsbilder Rheuma, Arthritis und Arthrose gehören zusammen auch zu den ökonomisch wichtigsten Ursachen im Ausfall von Arbeitszeiten. Sie sind belastende Erkrankungen, bei denen neben der Bewegungseinschränkung vor allem die Schmerzen im Vordergrund stehen.

Die Schmerz-Symptomatiken dieser Formenkreise werden pharmakologisch, überwiegend, mit systemisch wirksamen, nichtopioiden, oralen oder injektablen, Analgetika und nichsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) behandelt, partiell in Kombination mit psychosomatischen oder physikalischen Behandlungen.

Diese systemischen Pharmakotherapien stellen aber insgesamt noch keine ausreichend verträgliche und effektive Behandlungsform dar. Dies ist besonders wichtig als der rheumatische Formenkreis, Arthritis und Arthrosen auch oft Langzeittherapien verlangen sowie in erheblichem Umfang ältere Populationen beinhalten, die auch noch sensibler auf Pharmakotherapien reagieren. Als pharmakologische Prinzipien werden insbesondere Derivate der Salicylsäure, vorzugsweise Stoffe wie Acetylsalicylsäure und nichsteroidale Antiphlogistika, u. a. z. B. Ibuprofen, oder auch Anilin-Derivate, z. B. Paracetamol, eingesetzt (e.g. Brune K, Beck W. in: M. Zenz, L Jura (Eds.) Lehrbuch der Schmerztherapie, WFG, Stuttgart 1993, S. 121 – 135). Weiterhin wird auch der Einsatz zentraler oder peripherer Muskelrelaxantien vorgenommen, gelegentlich auch der von Tranquillanten der Benzodiazepin-Gruppe.

Allen systemisch analgetischen Therapien gemeinsam ist eine erhebliche Quote unerwünschter Wirkungen, insbesondere bei chronischer Anwendung. Bei den Salicylsäure-Derivaten und den nichsteroidalen Antiphlogistika finden sich im Vordergrund dabei erhebliche und

häufige Magenstörungen, unter anderem Erosionen der Magen- und Darmschleimhaut oder Blutungen, als Folge des antiproloferativen Wirkungsmechanismus. Bei dem schwächer wirksamen Paracetamol findet sich demgegenüber eine metabolische Belastung der Leber- und Nieren-Funktionen, insbesondere bei dem hier länger und erforderlich höher dosierten Gebrauch. Muskelrelaxantien zeigen insbesondere eine hohe Rate an Sedierung, gastrointestinalen Störungen sowie auch Paroxysmen. Weiterhin sind bei allen diesen Stoffen bei systemischer Anwendung auch zahlreiche pharmakologische Interaktionen dieser Arzneistoffe mit anderen Wirkstoffen gegeben, was gerade bei älteren Patienten, die häufig multipel therapiert werden, von besonderer Bedeutung ist.

Die Anwendung von systemischen Therapien wird daher durch das jeweilige Spektrum produktspezifischer unerwünschter Wirkungen wie auch Interaktionen limitiert, da systemische Anwendungen auch stets alle Organe und Organsysteme mit einbeziehen.

Ein besser geeignetes pharmakologisches Prinzip wäre eine geeignete Form der Anwendung von niedrig dosierten Lokalanästhetika. Amid- und Ester-Lokalanästhetika, z. B. das Lidocain vom Amid-Typ, zeigen als pharmakologischen Wirkungsmechanismus eine Hemmung des schnellen Natrium-Ionen Flusses in Nervenfasern. Sie blockieren hierüber die Impulsleitung der Nervenbahn, was prinzipiell alle regionalen Nervenfasern betrifft. Die sensorischen, anatomisch dünneren, Fasern sind infolge ihrer Morphologie empfindlicher als die motorischen Fasern (Strichartz, G. R. (Ed.) Local Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 81, Springer, Berlin – New York, 1987). Hieraus lassen sich auch Wirkeffekte auf sensorische, schmerzempfindliche Rezeptororgane differenzieren.

Eine systemische Anwendung von Lokalanästhetika wäre nicht sinnvoll und entfällt schon weitgehend auf Grund einer Gefahr systemischer Überdosierung mit u. a. ernsten kardialen Nebenwirkungen. Anwendung von Lokalanästhetika mit lokalen Injektionen sind technisch möglich und werden auch verschiedentlich ausgeführt, doch sind lokale Injektionen nicht nur schmerhaft, können auch von den Patienten selbst nicht ausgeführt werden und beinhalten die Gefahr systemischer Intoxikation. Die lokal oberflächliche Injektionstechnik beruht dabei u. a. auf der sogenannten Neuraltherapie mit muskulären Triggerpunkten und setzt eine erfahrene ärztliche Handhabung und Technik voraus (J. T. Travell, D. G. Simons, Myofascial Pain and Dysfunction, Vol. VIII, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983). Sie ist daher auf Einsatz klinisch schwerwiegender Störungen begrenzt. Der Einsatz konventioneller topischer Formulierungen, z. B. Cremes, erlaubt weder die erforderliche exakte Wirkstoff-Dosierung noch eine kontinuierliche Wirkstoff-Penetration über eine längere Anwendungsdauer, somit auch keine ausreichende Wirkung.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthritis und Arthrose zu verbessern.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß ein für die intakte Haut geeignetes externes topisches Trägersystem eingesetzt wird, das mit einer therapeutischen Dosis eines Lokalanästhetikums beladen ist und das Lokalanästhetikum gezielt auf die unter dem topischen Trägersystem befindliche Hautregion aufbringt.

Um Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser topischen Therapie zu verbessern sind, in einer weiteren

Ausbildung der Erfindung Lokalanästhetika vom Amid- oder Ester-Typ enthalten, insbesondere Lidocain, Tetracain, Bupivacain, Prilocain, Mepivacain, Etidocain sowie Procain und Benzocain, wobei diese Stoffe in Konzentrationsbereichen von 0,5% – 40% vorliegen.

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Therapie zu verbessern, werden, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, in dem eingesetzten topischen Trägersystem 2 Lokalanästhetika mit unterschiedlicher Pharmakokinetik kombiniert, wobei diese Einzelstoffe in solchen Konzentrationen vorliegen, daß die Gesamtkonzentration beider Wirkstoffe nicht mehr als 40% beträgt.

Um die Therapie insgesamt sicherer und besser handhabbar zu machen, liegt, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, das topische Trägersystem in solchen Formen vor, die den speziellen Gegebenheiten des Applikationsfeldes entsprechen, und wobei die äußere Form des topischen Trägersystems rund, oval, eckig, mit konkaven oder konvexen Außenformen ist, oder das Trägersystem auch mit oder ohne zusätzliche Hilfsmittel vom Anwender in entsprechende Formen segmentiert werden kann.

Eine Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthrose und Arthritis mittels eines auf lokale Schmerzpunkte (Triggerpunkte) applizierten Trägersystems mit Lokalanästhetika wurde bisher noch nicht beschrieben. Als ein mit der Erfindung erzielter Vorteil ergibt sich daher, daß mit diesem neuen pharmakologisch-technischen Prinzip erstmals auch eine nichtinvasive und lokale Behandlungsmöglichkeit von Schmerzsymptomatiken bei Rheuma, Arthritis und Arthrose gegeben ist.

Die topische Therapie mit Lokalanästhetika in einem Trägersystem ermöglicht eine lokal gezielte und dauerhafte therapeutische Beeinflussung von terminal und funktionell vernetzten Nervenbahnen im oberflächlichen Hautbereich.

Da dieser Bereich auch über eine gute cutane Resorptionskapazität verfügt, kann zudem mit nur geringen topischen Dosierungen vorgegangen werden. Eine systemische Gefährdung, wie sie bei üblich oralen oder injektablen Analgetika, Antiphlogistika oder Muskelrelaxantien gegeben ist, wird vermieden, da die Lokalanästhetika, z. B. Lidocain, bei retardierter cutaner Aufnahme weit überwiegend metabolisiert werden, so daß keine systemischen Wirkspiegel und Organbelastungen auftreten.

Die Therapie ist über geringe Dosen steuerbar und längeranhaltend und kann zudem nach Bedarf durch Abnahme des Trägersystems auch jederzeit unterbrochen werden.

Insgesamt weist die topische Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthritis und Arthrose somit nicht die unerwünschten Nebeneffekte auf wie die von systemischen Therapien mit u. a. Analgetika, Antiphlogistika oder Muskelrelaxantien, da eine vorherige Wirkstoff-Distribution über den gesamten Körper vermieden wird, mit der diese sonst alle anderen Organe und Organsysteme belasten.

Zudem verfügen Lokalanästhetika auch über eine gute lokale Gewebeverträglichkeit.

Als Beispiel für eine technisch geeignete Ausgestaltung eines topischen Trägersystems mit Lokalanästhetika für die Therapie der Symptomatik von Rheuma, Arthrose und Arthritis wird auf die Beschreibungen der technischen Trägersysteme US-No. 4,765,986, EP 0205974, DE 37 16 575.5 und DE 38 11 554.8 verwiesen, jedoch ohne es damit auf diese beschriebenen Techniken be-

schränken zu wollen.

#### Patentansprüche

1. Methode und Zusammensetzung einer topischen Therapie der Schmerzsymptomatik bei Rheuma, Arthritis und Arthrose, dadurch gekennzeichnet, daß ein für die intakte Haut geeignetes, topisches Trägersystem eingesetzt wird, das mit einer therapeutischen Dosis eines Lokalanästhetikums beladen ist und welches das Lokalanästhetikum gezielt auf die unter dem topischen Trägersystem liegende Hautregion aufträgt.

2. Methode und Zusammensetzung nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß in dem topischen Trägersystem Lokalanästhetika vom Amid- oder Ester-Typ eingesetzt werden, insbesondere Lidocain, Tetracain, Prilocain, Bupivacain, Mepivacain, Etidocain sowie Procain und Benzocain, wobei diese Stoffe in Konzentrationsbereichen von 0,5% – 40% vorliegen.

3. Methode und Zusammensetzung nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß in dem eingesetzten topischen Trägersystem 2 Lokalanästhetika mit unterschiedlicher Pharmakokinetik kombiniert sind, wobei diese Einzelstoffe in solchen Konzentrationen vorliegen, daß die Gesamtkonzentration beider Wirkstoffe nicht mehr als 40% beträgt.

4. Methode und Zusammensetzung nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß das topische Trägersystem in einer solchen Form vorliegt, die den speziellen Gegebenheiten des Applikationsfeldes entspricht, wobei die äußere Form des topischen Trägersystems rund, oval, eckig, mit konkaven oder konvexen Außenformen ist, oder das Trägersystem, mit oder ohne zusätzliche Hilfsmittel, vom Anwender in entsprechende Formen segmentiert werden kann.

**- Leerseite -**